

Title	Critical Role of I $\kappa$ B Kinase $\alpha$ in TLR7/9-Induced Type I IFN Production by Conventional Dendritic Cells
Author(s)	佐々木, 泉
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58138">https://hdl.handle.net/11094/58138</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【54】

氏 名	ささき いずみ 佐々木 泉
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 3 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Critical Role of I $\kappa$ B Kinase $\alpha$ in TLR7/9-Induced Type I IFN Production by Conventional Dendritic Cells (IKK $\alpha$ は通常樹状細胞からのTLR7/9シグナルによるI型IFN産生誘導に重要である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 改正 恒康 (副査) 教 授 熊ノ郷 淳 教 授 竹田 潔

## 論文内容の要旨

[ 目的 ] 樹状細胞 (Dendritic Cell; DC) は TLR7 や TLR9 を介して核酸を認識し、炎症性サイトカインや I 型 IFN (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) を産生する。DC は機能特性が異なるサブセットに分類される。形質細胞様樹状細胞 (Plasmacytoid DC; PDC) は TLR7 や TLR9 により核酸成分を認識して大量の IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  を産生する。PDC 以外の樹状細胞 (Conventional DC; CDC) は、TLR7、TLR9 シグナルにより、IFN- $\alpha$  は産生しないが IFN- $\beta$  を産生する。CDC からの IFN- $\beta$  の産生量は PDC に比べて多くないが、CDC が PDC より多いこと、抗原提示能も強いことを考えると、CDC からの IFN- $\beta$  産生も至適な免疫応答にとって重要であると考えられる。当研究チームは、これまで、PDC からの I 型 IFN 産生にセリンスレオニンキナーゼ IKK $\alpha$  が必須であり、その機序として IKK $\alpha$  による転写因子 IRF7 のリン酸化が重要である事を報告している。本研究では、CDC における I 型 IFN 産生誘導が PDC と異なるかどうか、そして、CDC における IKK $\alpha$  の機能的意義について検討を行った。

[ 方法ならびに成績 ] 実験には、主に GM-CSF 存在下で培養した骨髓由来 DC を CDC として使用した。TLR7/9 刺激における CDC からの IFN- $\beta$  産生誘導は、PDC と異なり、I 型 IFN 受容体欠損マウスにおいても保持されており、I 型 IFN による正のフィードバック経路に非依存性であると考えられた。IKK $\alpha$  欠損 CDC は、野生型 CDC と比較して TLR7/9 シグナルによる IFN- $\beta$  産生誘導が障害されていた。しかし、TNF, IL-12p40 など炎症性サイトカインの産生誘導は正常であった。

TLR7/9 刺激による CDC からの IFN- $\beta$  産生は、TLR のアダプター分子 MyD88 に依存する。一方、TLR4 刺激による CDC からの IFN- $\beta$  産生は、MyD88 ではなく、もう一つのアダプター分子 TRIF に依存する。IKK $\alpha$  欠損 CDC において、TLR4 刺激による IFN- $\beta$  産生は正常であった。すなわち、IKK  $\alpha$  は、MyD88 の下流で機能しているものと考えられた。これまで、TLR7/9 刺激 PDC からの I 型 IFN 産生に必須の機能分子として、TRAF3, IRAK-1, オステオポンチンが知られていたが、各々を欠損した CDC の解析により、これらの機能分子は CDC においては必須ではないことが明らかになった。すなわち、IKK  $\alpha$  は樹状細胞サブセットにかかわらず、TLR7/9、MyD88 の下流で I 型 IFN 産生誘導に関与する唯一の機能分子であると考えられた。次に、CDC における IKK  $\alpha$  の関与する分子機構の解析を行った。TLR9 刺激による IRF-7 の活性化は正常であったが、IRF-1、NF- $\kappa$  B p65 サブユニットの核内移行が、IKK- $\alpha$  欠損 CDC において障害されていた。また、IKK  $\alpha$  は IRF-1 と会合し、IRF-1 をリン酸化することも示された。このように、CDC においては、IRF-1、NF- $\kappa$  B p65 サブユニットが IKK  $\alpha$  の標的分子であることが明らかになった。最後に、I 型 IFN 受容体欠損の遺伝的背景の元で、IKK  $\alpha$  の機能的意義を検討できる骨髓キメラマウスを作成し、TLR9 刺激後の血中 IFN- $\beta$  レベルを測定した。この結果、IKK  $\alpha$  は、in vivo においても、TLR9 刺激による IFN- $\beta$  産生誘導に寄与していることが明らかになった。

[ 総括 ] 本研究により、TLR7/9 刺激による CDC からの I 型 IFN 産生誘導は PDC とは異なる分子機構が関与

していること、しかしながら、どちらの樹状細胞においても IKK  $\alpha$  が必須の役割を果たしていることを証明することが出来た。IKK  $\alpha$  は樹状細胞にかかわらず、TLR7/9 刺激による I 型 IFN 産生誘導を制御するユニークな機能分子であり、ウイルス感染や自己免疫疾患の制御のための標的分子になることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

樹状細胞 (Dendritic Cell; DC) は TLR7 や TLR9 を介して核酸を認識し、I 型インターフェロン (Interferon; IFN) を産生する。DC は形質細胞様樹状細胞 (Plasmacytoid DC; PDC) と通常樹状細胞 (Conventional DC; CDC) に大別される。PDC において、セリンスレオニンキナーゼ IKK $\alpha$  は転写因子 IRF7 と相互作用して I 型 IFN 産生を誘導する。しかし CDC において、IKK $\alpha$  が I 型 IFN 産生誘導にどのように関与するかは不明であった。

本研究により、CDC は、PDC とは異なる制御機構で TLR7、TLR9 による IFN- $\beta$  産生を誘導することが明らかとなった。さらに、この制御機構において、IKK $\alpha$  による IRF1 や NF $\kappa$ Bp65 との相互作用が重要であることがわかった。

IKK $\alpha$  は DC サブセットにかかわらず、TLR7/9 シグナルによる I 型 IFN 産生誘導を制御する唯一の機能分子であると考えられる。よって本研究により得られた知見は、ウイルス感染症や自己免疫疾患の治療薬の開発に貢献しうる、極めて重要なものである。従って本研究は申請者の博士 (医学) の学位授与に値する。